

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 33/08, 33/14, 9/20 A61K 9/28	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/22305 (43) Date de publication internationale: 23 décembre 1992 (23.12.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00534 (22) Date de dépôt international: 12 juin 1992 (12.06.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/07141 12 juin 1991 (12.06.91) FR (71)(72) Déposant et inventeur: JOANNY, Fabienne [FR/FR]; 19, rue Gay-Lussac, F-63100 Clermont-Ferrand (FR). (74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fedit-Loriot et Autres, Conseils en Propriété Industrielle, 38, avenue Hoche, F- 75008 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	

(54) Title: THERAPEUTIC COMPOSITION FOR SUSTAINED RELEASE OF MAGNESIUM

(54) Titre: COMPOSITION THERAPEUTIQUE POUR LIBERATION PROLONGEE DE MAGNESIUM

(57) Abstract

The present invention relates to a new therapeutic composition useful for magnesian deficiencies to enterically release the magnesium contained therein in a slow and continuous way, said composition being characterized in that it is comprised of a mixture containing, in association with a physiologically acceptable vehicle, (A) from 4 to 14 parts by weight of magnesium from a magnesium source comprised of MgO, MgCl₂ and the magnesium chloride hydrates having the formula MgCl₂ · nH₂O where n is an integer or fractional number higher than 0 and not exceeding 6, and (B) from 6 to 13 parts by weight of a hydrophilic polymer, when the source of Mg is MgO, or from 10 to 30 parts by weight of a hydrophobic substance selected amongst the group including the physiologically acceptable hydrophobic polymers, the fatty acid esters and mixtures thereof, when the source Mg is different from MgO, the Mg content in said mixture being between 5 and 60 % by weight based on the weight of said mixture.

(57) Abrégé

La présente invention a trait à une nouvelle composition thérapeutique utile vis-à-vis des carences magnésiques pour libérer le magnésium qu'elle contient, de façon lente et continue au niveau entéral, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle comporte un mélange comprenant, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, (a) 4 à 14 parties en poids de magnésium provenant d'une source de magnésium constituée par MgO, MgCl₂ et les hydrates de chlorure de magnésium de formule MgCl₂ · nH₂O où n est un nombre entier ou fractionnaire supérieur à 0 et inférieur ou égal à 6, et (B) 6 à 13 parties en poids d'un polymère hydrophile, quand la source de Mg est MgO, ou 10 à 30 parties en poids d'une substance hydrophobe choisie parmi l'ensemble constitué par les polymères hydrophobes physiologiquement acceptables, les esters d'acide gras et leurs mélanges, quand la source de Mg est différente de MgO, la teneur en Mg dans ledit mélange étant comprise entre 5 et 60 % en poids par rapport au poids dudit mélange.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brsil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

COMPOSITION THERAPEUTIQUE POUR LIBERATION PROLONGEE DE MAGNESIUM

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention a trait au traitement des carences en magnésium. Elle concerne plus précisément une composition thérapeutique ayant une forte teneur en magnésium, le magnésium qu'elle contient étant libéré d
5 façon lente et prolongée au niveau entéral.

ART ANTERIEUR

On sait que Mg^{2+} est un ion essentiel pour l'activité de nombreux systèmes enzymatiques, notamment ceux intervenant dans la production d'énergie cellulaire, dans
10 le métabolisme glucidique et dans le métabolisme des protéines.

De plus, on sait que le magnésium est essentiel pour l'intégrité et le fonctionnement des mitochondries. Le magnésium est un sédatif nerveux; il se comporte vis-à-vis du système cardiovasculaire comme un antagoniste calcique. Il est nécessaire à la croissance osseuse et à la minéralisation de l'os. Il intervient dans de nombreux processus antistress : rôle antiallergique, antianaphylactique, antiinflammatoire, diminution de la sécrétion
15 des catécholamines.

Comme le magnésium intervient dans la quasi-totalité des fonctions physiologiques de l'organisme, une carence ou une sous-carence en magnésium entraîneront un grand nombre de troubles variés.
20

D'une manière générale, les apports journaliers recommandés en magnésium sont estimés à 6 mg/kg chez
25

l'homme. Eu égard aux habitudes alimentaires, l'apport usuel quotidien en magnésium demeure dans la plupart des cas insuffisants, notamment dans les pays développés, et souvent une supplémentation en magnésium s'avère nécessaire.

On connaît des compositions orales antiacides destinées au traitement des ulcères gastriques et des gastrites contenant en association un moyen couvrant un composé de magnésium tel que MgO ou sel de magnésium. Il se trouve que les ions Mg^{2+} libérés au niveau gastrique par ces compositions ne sont guère absorbables au niveau entéral, dès lors que la vitesse d'élimination des ions Mg^{2+} par les voies naturelles est très nettement supérieure à la vitesse d'absorption desdits ions Mg^{2+} par la voie intestinale, de sorte que peu d'ions Mg^{2+} traversent la paroi intestinale pour passer dans la circulation sanguine. En conséquence, ces compositions orales antiacides destinées au traitement des ulcères gastriques et des gastrites sont en général insuffisantes pour pallier les carences ou sous-carences en magnésium et compléter l'apport usuel quotidien en magnésium.

On sait, par ailleurs, que dans le domaine galénique on a déjà proposé des solutions techniques pour l'administration par voie orale d'un principe actif selon une dose unitaire de façon que ledit principe actif soit libéré dans l'organisme de façon lente, retardée, prolongée et/ou continue.

Ces formes galéniques, notamment décrites dans l'article de P. LOTTEAU R. Sci. Techn. Pharm., 5 (No 6), pages 335-338 (1976) et les documents de brevet GB-A-1 568 837, US-A-3 773 920, EP-A-0 330 532, FR-A-2 432 313, FR-A-2 453 641 et BE-A-882 913, ont pour but de fournir un apport continu et retardé dans le temps d'un principe actif, d'obtenir un effet thérapeutique plus efficace et moins contraignant pour le patient dès

lors qu le nombre d prises du médicament est fortement réduit.

Jusqu'à présent, on n'a pas encore décrit ni proposé une solution galénique permettant l'administration unitaire de magnésium à haute dose en vue d'une libération lente et prolongée de magnésium ou d'ion magnésium dans l'organisme.

BUT DE L'INVENTION

Un des buts de l'invention est de fournir une nouvelle solution technique permettant d'assurer un apport continu en magnésium dans l'organisme favorisant la charge cellulaire en magnésium par le biais de niveaux hématiques plus élevés pendant une durée plus longue.

Un autre but de l'invention est d'éviter une perte urinaire trop rapide du magnésium ingéré.

Un autre but de l'invention est de fournir une nouvelle solution technique au problème des carences et sous-carences en magnésium, cette solution technique étant tel que l'apport d'une teneur relativement élevée en magnésium ne perturbe pas les équilibres avec d'autres minéraux, tels que Na, K, Ca, Zn, d'une part, ni n'introduise de compétitions dans l'absorption de ces autres minéraux, tels que notamment Ca et Zn, d'autre part.

OBJET DE L'INVENTION

Ces buts et d'autres avantages énumérés ci-après sont atteints par la nouvelle solution technique préconisée par l'invention. Cette nouvelle solution technique fait appel à une composition retard contenant une teneur en magnésium plus élevée que celle des compositions antérieurement connues, d'une part, et ayant un effet retard pour une libération lente et prolongée du magnésium au niveau entéral, d'autre part.

Ainsi, selon l'invention, on préconise une nouvelle composition thérapeutique utile vis-à-vis des carences magnésiques et destinée à assurer la libération

du magnésium, qu'elle contient, de façon lente et continu sous forme de Mg^{2+} assimilable au niveau intestinal afin de compléter jusqu'à au moins 6 mg/kg l'apport quotidien en magnésium chez l'homme, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle comporte un mélange comprenant, en association avec un excipient physiologiquement acceptable,

(A) 4 à 14 parties en poids de magnésium provenant d'une source de magnésium constituée par MgO , $MgCl_2$ et les hydrates de chlorure de magnésium de formule $MgCl_2 \cdot nH_2O$ où n est un nombre entier ou fractionnaire supérieur à 0 et inférieur ou égal à 6, et

(B) 6 à 13 parties en poids d'un polymère hydrophile, quand la source de Mg est MgO , ou 10 à 30 parties en poids d'une substance hydrophobe choisie parmi l'ensemble constitué par les polymères hydrophobes physiologiquement acceptables, les esters d'acide gras et leurs mélanges, quand la source de Mg est différente de MgO ,

la teneur en Mg dans ledit mélange étant comprise entre 5 et 60 % en poids par rapport au poids dudit mélange.

Selon un autre aspect de l'invention, on préconise un procédé pour compléter l'apport usuel quotidien en magnésium tout en évitant une compétition substantielle dans l'absorption avec d'autres minéraux tels que notamment le calcium et le zinc, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait appel à une composition contenant une source de magnésium et qui

(a) a une forte teneur en magnésium, et
(b) libère lentement au niveau intestinal les ions Mg^{2+} provenant de ladite source de magnésium, la vitesse d'absorption desdits ions Mg^{2+} par la paroi intestinale étant supérieure à la vi-

tesse d'élimination d sdits ions Mg^{2+} par les voies naturell s.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

5 Pour la mise en oeuvre de l'invention, l'on fait appel à une source de magnésium qui est choisie parmi l'ensemble constitué par MgO , $MgCl_2$ et $MgCl_2 \cdot nH_2O$ où n est un nombre entier ou fractionnaire supérieur à 0 et inférieur ou égal à 6.

10 Les autres sources de magnésium ne convienn nt pas en ce sens qu'elles conduiraient, à poids constant, à une teneur en magnésium plus faible. En effet, comme les autres sources de magnésium ont un poids moléculaire plus élevé que MgO et $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, il faudrait augmenter la quantité desdites autres sources pour avoir la teneur
15 requise en magnésium thérapeutiquement efficace et on rencontrerait alors des difficultés d'administration par voie orale d'une dose unitaire d'un médicament, puisque le volume administré de produits solides serait alors trop important.

20 Le chlorure de magnésium, $MgCl_2$, étant très hygroscopique, il sera généralement utilisé sous forme hydratée. Parmi les hydrates qui conviennent selon l'invention on peut notamment citer les $MgCl_2 \cdot \frac{9}{2}H_2O$ t $MgCl_2 \cdot 6H_2O$.

25 La source de magnésium préférée selon l'invention est constituée par MgO , $MgCl_2 \cdot \frac{9}{2}H_2O$ et leurs mélanges.

Jusqu'à la présente invention, on ne connaissait pas de forme retard contenant du chlorure de magnésium, eu égard au caractère hygroscopique de ce produit
30 entraînant une instabilité de la préparation médicamenteuse. Selon l'invention, on peut maintenant administrer du chlorure de magnésium éventuellement hydraté avec un enrobage gastrorésistant en évitant l'action agressive du chlorure de magnésium au niveau de l'estomac.

Le mélange (1) comprenant l s moyens (A) et (B) précités en association avec des excipients physiologiquement acceptables, peut être enrobé au moyen d'un enrobage (notamment pelliculaire) gastrorésistant. Quand le
5 mélange (1) selon l'invention est en lui-même gastrorésistant ou est dépourvu de chlorure de magnésium éventuellement hydraté, l'enrobage gastrorésistant (2) peut être supprimé, comme illustré ci-après à l'exemple 1. Quand le mélange (1) n'est pas en lui-même gastroré-
10 sistant ou contient du chlorure de magnésium éventuellement hydraté, l'enrobage gastrorésistant (2) est nécessaire, comme illustré à l'exemple 2 ci-après.

Ainsi, la composition thérapeutique selon l'invention, utile vis-à-vis des carences magnésiques et
15 destinée à assurer la libération entérale du magnésium, qu'elle contient, comporte

(1) un mélange comprenant, en association avec un excipient physiologiquement acceptable,

(A) 4 à 14 parties en poids de magnésium provenant d'une source de magnésium constituée par
20 MgO , $MgCl_2$ et les hydrates de chlorure de magnésium de formule $MgCl_2 \cdot nH_2O$ où n est un nombre entier ou fractionnaire supérieur à 0 et inférieur ou égal à 6, et

(B) 6 à 13 parties en poids d'un polymère hydrophile, quand la source de Mg est MgO , ou 10 à
25 30 parties en poids d'une substance hydrophobe choisie parmi l'ensemble constitué par les polymères hydrophobes physiologiquement acceptables, les esters d'acide gras et leurs
30 mélanges, quand la source de Mg est différente de MgO ,

la teneur en Mg dans ledit mélange étant comprise entre
35 t 60 % en poids par rapport au poids dudit mélange ; et, le cas échéant,

(2) un enrobage gastro-résistant..

Selon l'invention, quand la source de magnésium est MgO , le mélange (1) comprend avantageusement en tant que moyen (B) un polymère hydrophile choisi parmi l'ensemble constitué par les polymères cellulosiques, notamment la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et leurs mélanges.

Quand la source de magnésium est $MgCl_2$ (et mixte un hydrate de $MgCl_2$ contenant au plus 6 molécules d'eau pour une molécule de chlorure de magnésium), le moyen (B) du mélange (1) comprend avantageusement un polymère hydrophobe, notamment le poly(chlorure de vinyle) ou l'éthylcellulose, et un composant ester d'acide gras constitué d'un ou plusieurs esters. De façon avantageuse, ledit composant ester d'acide gras comprend au moins un reste d'acide gras ayant notamment de 8 à 24 atomes de carbone et au moins un reste de polyol, tel que notamment un reste de glycérol et/ou de polyéthylèneglycol; ledit composant ester d'acide gras peut être un mélange de ces esters.

Le mélange (1) peut contenir d'autres ingrédients. Parmi ces ingrédients, on recommande l'utilisation d'une charge inerte telle que le lactose et les phosphates de métaux alcalins et alcalino-terreux.

Selon un mode particulier de mise en oeuvre de l'invention, le mélange (1) pourra comporter avantageusement, outre les excipients, le moyen (A) et le moyen (B),

(C) 6 à 16 parties en poids d'une charge inerte intervenant en tant que diluant solide et notamment choisie parmi l'ensemble constitué par le lactose, les phosphates de métaux alcalins et alcalino-terreux et leurs mélanges.

En pratique, ladite charge inerte sera avantageusement le lactose quand la source de magnésium est MgO , d'une part, et le lactose, le phosphat dicalcique ou un

de leurs mélanges quand la source de magnésium est $MgCl_2$ hydraté, notamment $MgCl_2 \cdot 2H_2O$, d'autre part.

Parmi les autres ingrédients pouvant être incorporés dans le mélange (1), on peut notamment citer (i) la silice colloïdale qui intervient en tant que charge, d'une part, et liant, d'autre part, (ii) la polyvinylpyrrolidone qui intervient en tant que liant, (iii) un moyen lubrifiant et (iv) d'autres ingrédients actifs tels que par exemple KCl, la vitamine B6 et, le cas échéant, la vitamine C ou la vitamine A.

L'enrobage (2) sera avantageusement un enrobage pelliculaire constitué par un mélange d'acétophtalate de cellulose et de polyéthylène glycol.

Selon le meilleur mode de mise en oeuvre de l'invention, la composition thérapeutique contenant une source de magnésium sera présentée sous la forme d'un comprimé, le mélange (1) ayant été comprimé selon une méthode galénique usuelle puis éventuellement revêtu de l'enrobage gastrorésistant (2).

Selon ce meilleur mode, la composition selon l'invention sera adaptée pour une prise unitaire quotidienne et contiendra avantageusement de 40 à 140 mg (et mieux d'environ 50 à environ 120 mg) de magnésium selon la source de magnésium utilisée.

La composition thérapeutique selon l'invention assure donc une libération lente et continue du magnésium au niveau entéral et évite, eu égard à la cinétique de libération des ions Mg^{2+} au niveau de l'intestin une compétition dans l'absorption avec d'autres minéraux tels que le calcium et le zinc. Elle permet, par ailleurs, d'avoir une source continue en magnésium sans pics plasmatiques suivis d'une diminution rapide de la magnésémie, à la différence de l'administration du magnésium par voie injectable suivant laquelle au moins la moitié du Mg injecté par voie intraveineuse est éliminée en environ une

heure par les voies naturelles.

La source de magnésium constituée par MgO est celle qui permet d'apporter le maximum de magnésium assimilable dans un volume minimal.

5 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture d'exemples de réalisation nullement limitatifs mais donnés à titre d'illustration.

EXEMPLE 1

10 Comprimés retard contenant MgO

On a préparé des comprimés contenant 200 mg d'oxyde de magnésium par unité (soit un apport de 120 mg en Mg par unité de prise), ces comprimés ayant la formulation I suivante en poids.

15 Formulation I

	MgO	32	%
	KCl	24,5	%
	Chlorhydrate de pyridoxine	8	%
	Lactose	14,85	%
20	Polyvinylpyrrolidone ("Polyvidone K 29-32")	2,4	%
	Carboxyméthylcellulose sodique	15,7	%
	Silice colloïdale	0,15	%
	Béhenate de glycérol	2,4	%

25 On prépare des granulés selon la méthode de granulation dite par voie humide en utilisant un moyen diluant solide tel que le lactose, un moyen liant tel que la polyvinylpyrrolidone et un liquide de mouillage tel que l'éthanol dilué (avec de l'eau) à 60°. Les modalités opératoires sont les suivantes.

30 (a) Les principes actifs (MgO, KCl et le chlorhydrate de pyridoxine) sont préalablement tamisés sur un tamis ayant une ouverture de maille de 0,400 mm, puis mélangés dans un mélangeur de poudre (du type mélangeur cubique) pendant 20 minutes.

(b) Le mélange ainsi obtenu est introduit dans un mélangeur malaxeur puis humidifié avec le liquide de mouillage.

(c) La masse obtenue au stade (b) est ensuite
5 granulée au moyen d'un granulateur pourvu d'une grille ayant une ouverture de maille d'environ 2 mm.

(d) Les granulés humides ainsi obtenus sont alors séchés à 50-70°C, notamment dans une étuve ventilée pendant environ 4 h à 60°C ou dans un séchoir par fluidisation
10 tion pendant 0,5 h à 60°C.

(e) Les granulés séchés ainsi obtenus sont calibrés dans un granulateur équipé d'une grille ayant une ouverture de maille d'environ 1 mm ou 1,2 mm.

(f) Les granulés ainsi obtenus sont introduits
15 dans un mélangeur à poudre (notamment du type cubique) et on ajoute le polymère cellulosique (carboxyméthylcellulose sodique) et la silice colloïdale. Le mélange des produits ainsi introduits est effectué pendant 20 minutes. On ajoute alors le béhénate de glycérol (en tant que
20 moyen plastifiant) et le mélange des ingrédients est encore poursuivi pendant 20 minutes.

(g) Le mélange résultant est comprimé, notamment au moyen de pastilleuses munies de poinçons concaves ayant un diamètre de 12 mm et un rayon de courbure de
25 11 mm.

Le comprimé ainsi obtenu convient parfaitement pour la libération du magnésium au niveau entéral.

EXEMPLE 2

Comprimés retard contenant $\text{MgCl}_2 \cdot 9/2\text{H}_2\text{O}$

30 On a préparé des comprimés contenant 363 mg de $\text{MgCl}_2 \cdot 9/2\text{H}_2\text{O}$ par unité (soit un apport de 50 mg en Mg par unité de prise), ces comprimés ayant la formulation II suivante en poids.

Formulation II

	MgCl ₂ , ⁹ / ₂ H ₂ O	44,5 %
	Chl rhydrate de pyridoxine	3 %
	Lactose	14,78 %
5	Poly(chlorure de vinyle)	18,4 %
	Silice colloïdale anhydre	0,92 %
	Ester d'acide gras	18,4 %

On prépare les comprimés selon une méthode galénique classique en utilisant un composé plastique du type poly(chlorure de vinyle) et un composant ester d'acide gras (un ou plusieurs esters d'acide gras avec le glycérol ou le polyéthylèneglycol) et en opérant dans un local d'humidité relative normale (HR d'au plus 50-60 %). Les modalités opératoires sont les suivantes.

15 (a) Après tamisage des ingrédients actifs (MgCl₂,⁹/₂H₂O et chlorhydrate de pyridoxine) sur un tamis ayant une ouverture de maille d'environ 0,400 mm, on incorpore le lactose, le poly(chlorure de vinyle), la silice colloïdale et une fraction du composant ester d'acide gras dans un mélangeur à poudre (notamment du type cubique). Le mélange de ces ingrédients est effectué pendant 0,5 h.

(b) Le mélange résultant est comprimé notamment au moyen de pastilleuses pourvues de poinçons ayant un diamètre de 22 mm.

(c) Les comprimés ainsi obtenus sont broyés puis calibrés sur un granulateur muni d'une grille ayant un ouverture de maille de 1 ou 1,2 mm.

(d) Dans un mélangeur de type cubique, les granulés ainsi obtenus sont incorporés avec le reste du composant ester d'acide gras. On mélange le produit résultant pendant 0,5 h.

(e) Le mélange ainsi obtenu est soumis à une compression au moyen d pastilleuses équipés d poinçons biconcaves d'un diamètre de 12 mm et d'un rayon de cour-

bure de 11 mm.

(f) Les comprimés résultants sont ensuite pelliculés avec une solution d'un produit filmogène gastro-résistant (notamment du type acétophthalate de cellulose) et d'un moyen plastifiant (polyéthylène glycol de poids moléculaire moyen 400), à raison de 1,35 % en poids de plastifiant par rapport au poids du produit filmogène, dans un mélange chloroforme-éthanol (d'environ 1/1 v/v). Cette solution est répartie sur les comprimés au moyen d'une turbine à dragéifier ou dans un dispositif de revêtement pelliculaire du type ACELA COTA ou GLATT, de façon à déposer 15 mg en poids sec de composition filmogène par comprimé.

(g) Les comprimés ainsi revêtus sont placés dans des récipients étanches contenant des sachets de moyen déshydratant en attendant le conditionnement définitif.

EXEMPLE 3

Mesure de la cinétique de la libération du magnésium

La technique, qui a été suivie pour évaluer la cinétique de la libération du magnésium *in vitro*, est celle préconisée par la Pharmacopée Française. Elle met en oeuvre une méthode utilisant une palette tournante à 60 tours/minute dans un milieu tamponné à pH 1,3 pour les comprimés d'oxyde de magnésium et à pH 6,8 pour les comprimés de chlorure de magnésium éventuellement hydratés.

Les résultats, qui ont été obtenus, sont consignés dans les tableaux 1 et 2 ci-après, où est donnée la libération du magnésium en pourcentage par rapport à la quantité totale de magnésium contenue dans chaque comprimé.

Le tableau 1 fournit les résultats pour le comprimé de formulation I ayant pour principe actif l'oxyde de magnésium selon l'exemple 1.

Le tableau 2 fournit les résultats pour 1 comprimé de formulation II ayant pour principe actif 1 chlorure de magnésium hydraté avec 4,5 molécules d'eau $MgCl_2 \cdot 9/2 H_2O$ selon l'exemple 2.

5 Les valeurs données dans lesdits tableaux 1 et 2 mettent en évidence l'intérêt de la composition selon l'invention pour l'administration du magnésium.

EXEMPLE 4

10 En procédant comme indiqué à l'exemple 2, mais en remplaçant le lactose (14,78 % en poids) par une quantité identique (14,78 % en poids) de phosphate dicalcique, on obtient un comprimé enrobé présentant une cinétique de libération du magnésium similaire à celle de l'exemple 2.

EXEMPLE 5

15 En procédant comme indiqué à l'exemple 2, mais en remplaçant le lactose (14,78 % en poids) par une quantité identique (14,78 % en poids) d'un mélange de lactose (6,53 % en poids) et de phosphate dicalcique (8,20 % en poids), on obtient un comprimé enrobé présentant un
20 cinétique de libération du magnésium similaire à celle de l'exemple 2.

Temps (h)	0,25	0,5	1	2	3	4
Essais						
1	9.67	21.52	36.99	50.75	79.07	96.60
2	10.06	21.99	35.85	50.61	77.35	98.16
3	9.60	21.11	35.66	49.65	76.00	96.88
4	11.58	22.19	38.71	48.82	75.76	95.88
5	10.29	24.37	33.93	52.69	85.19	98.43
6	11.18	28.63	40.60	58.46	86.68	102.18
Moyenne	10.40	23.30	36.96	51.83	80.01	97.99
Ecart-type	0.81	2.84	2.38	3.50	4.76	2.28
Coefficient de corrélation	7.82	12.21	6.45	6.75	5.95	2.32

TABEAU I
Cinétique de dissolution des comprimés d'oxyde de magnésium

Temps (h)	0,5	1	2	3	6	8	10
Essais							
1	37.20	50.60	65.80	78.70	87.80	88.40	95.00
2	41.10	51.10	70.20	79.80	91.50	92.20	96.00
3	39.00	51.00	69.60	83.10	91.30	94.40	98.40
4	38.80	53.80	71.40	85.60	92.40	98.30	100.60
5	38.30	54.40	72.30	83.80	89.60	96.90	103.30
6	36.10	51.40	67.60	84.40	90.40	96.60	101.5
Moyenne	38.40	52.00	69.50	82.60	90.50	94.50	99.10
Ecart-type	1.70	1.60	2.40	2.70	1.70	3.70	3.20
Coefficient de corrélation	4.40	3.10	3.50	3.30	1.80	3.90	3.30

TABEAU 2
Cinétique de dissolution *in vitro* des comprimés
de chlorure de magnésium

REVENDICATIONS

1. Composition thérapeutique utile vis-à-vis des carences magnésiques et destinée à assurer la libération du magnésium, qu'elle contient, de façon lente et continue sous forme de Mg^{2+} assimilable au niveau entéral afin de compléter jusqu'à au moins 6 mg/kg l'apport quotidien en magnésium chez l'homme, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle comporte un mélange comprenant, en association avec un excipient physiologiquement acceptable,
- (A) 4 à 14 parties en poids de magnésium provenant d'une source de magnésium constituée par MgO , $MgCl_2$ et les hydrates de chlorure de magnésium de formule $MgCl_2 \cdot nH_2O$ où n est un nombre entier ou fractionnaire supérieur à 0 et inférieur ou égal à 6, et
- (B) 6 à 13 parties en poids d'un polymère hydrophile, quand la source de Mg est MgO , ou 10 à 30 parties en poids d'une substance hydrophobe choisie parmi l'ensemble constitué par les polymères hydrophobes physiologiquement acceptables, les esters d'acide gras et leurs mélanges, quand la source de Mg est différente de MgO ,
- la teneur en Mg dans ledit mélange étant comprise entre 5 et 60 % en poids par rapport au poids dudit mélange.
2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient en outre
- (C) 6 à 16 parties en poids d'une charge inerte intervenant en tant que diluant solide et notamment choisie parmi l'ensemble constitué par le lactose, les phosphates de métaux alcalins et alcalino-terreux et leurs mélanges.

3. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la source de magnésium est MgO .
4. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la source de magnésium est $MgCl_2 \cdot 9/2 H_2O$.
- 5 5. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le moyen (B) est un polymère hydrophil choisi parmi l'ensemble constitué par les polymères cellulosiques, notamment la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et leurs mélanges.
- 10 6. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que le moyen (C) est le lactose, le phosphate dicalcique ou un de leurs mélanges.
7. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que ledit mélange (1) comprenant la source de magnésium (A), le moyen (B), les excipients et, le cas échéant, le moyen (C) est revêtu d'un enrobage gastrorésistant (2).
- 15 8. Composition suivant la revendication 7, caractérisée en ce que ledit enrobage gastrorésistant (2) est constitué d'un mélange d'acétophtalate de cellulose et de polyéthylèneglycol.
- 20 9. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1, 2 et 7, caractérisée en ce que ledit mélange (1) comprenant la source de magnésium (A), le moyen (B), les excipients et, le cas échéant, le moyen (C) est sous la forme d'un comprimé revêtu, le cas échéant, d'un enrobage gastrorésistant (2).
- 25 10. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous une forme unitaire pour administration d'une seule dose quotidienne et contient une source de magnésium correspondant à une quantité de magnésium de 40 à 140 mg et mieux de 50 à 120 mg.
- 30

11. Procédé pour compléter l'apport usuel quotidien en magnésium tout en évitant une compétition substantielle dans l'absorption avec d'autres minéraux, tels que notamment le calcium et le zinc, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait appel à une composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes contenant une source de magnésium et qui
- (a) a une forte teneur en magnésium, et
 - (b) libère lentement au niveau entéral les ions Mg^{2+} provenant de ladite source de magnésium, la vitesse d'adsorption desdits ions Mg^{2+} par la paroi entérale étant supérieure à la vitesse d'élimination desdits ions Mg^{2+} par les voies naturelles.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR92/00534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.:⁵ A61K33/08 A61K33/14 A61K9/20 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.:⁵ A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0338861 (WALTON) 25 October 1989 see claims 1-2,4-5,9-13; column 3, example 1 -----	1-10
A	US,A,5002774 (P.AGRAWALA) 26 March 1991 see claims 1-7,12-15; column 6, example I -----	1-10
A	FR,A,2620334 (CIBA-GEIGY) 17 March 1989 see claims 1-2,4,6,7,9; page 3, lines 31-35; page 4, lines 1-2; page 7, lines 12-20; page 8, lines 12-17 -----	1-10
A	GB,A,1422193 (SKF) 21 January 1976 see claims 1,3-4,6; page 2, example -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 1992 (14.08.92)

Date of mailing of the international search report

04 September 1992 (04.09.92)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9200534
SA 61231

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 28/08/92
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0338861	25-10-89	AU-B- 616257	24-10-91
		AU-A- 3317589	26-10-89
		JP-A- 2015025	18-01-90
US-A- 5002774	26-03-91	CA-A- 2018167	08-12-90
FR-A- 2620334	17-03-89	AU-A- 2204388	16-03-89
		BE-A- 1001842	20-03-90
		CH-A- 677612	14-06-91
		DE-A- 3830563	30-03-89
		GB-A, B 2209668	24-05-89
		JP-A- 1100128	18-04-89
		LU-A- 87331	26-10-89
		NL-A- 8802224	03-04-89
		SE-A- 8803125	12-03-89
		US-A- 4954349	04-09-90
GB-A- 1422193	21-01-76	FR-A- 2279414	20-02-76
		AU-B- 487061	08-01-76
		AU-A- 7080274	08-01-76
		BE-A- 817670	15-01-75

EPO FORM PCT/79

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

Int.CI.5

A 61 K 33/08

A 61 K 33/14

A 61 K 9/20

A 61 K 9/28

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTEDocumentation minimale consultée⁸

Système de classification	Symboles de classification
Int.CI.5	A 61 K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté⁹**III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**¹⁰

Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	EP,A,0338861 (WALTON) 25 octobre 1989, voir revendications 1-2,4-5,9-13; colonne 3, exemple 1 ---	1-10
A	US,A,5002774 (P. AGRAWALA) 26 mars 1991, voir revendications 1-7,12-15; colonne 6, exemple I ---	1-10
A	FR,A,2620334 (CIBA-GEIGY) 17 mars 1989, voir revendications 1-2,4,6,7,9; page 3, lignes 31-35; page 4, lignes 1-2; page 7, lignes 12-20; page 8, lignes 12-17 ---	1-10
A	GB,A,1422193 (SKF) 21 janvier 1976, voir revendications 1,3-4,6; page 2, exemple -----	1-10

^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée


"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 14-08-1992	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 04.09.92
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé 

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200534
SA 61231

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28/08/92.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0338861	25-10-89	AU-B- 616257	24-10-91
		AU-A- 3317589	26-10-89
		JP-A- 2015025	18-01-90
US-A- 5002774	26-03-91	CA-A- 2018167	08-12-90
FR-A- 2620334	17-03-89	AU-A- 2204388	16-03-89
		BE-A- 1001842	20-03-90
		CH-A- 677612	14-06-91
		DE-A- 3830563	30-03-89
		GB-A, B 2209668	24-05-89
		JP-A- 1100128	18-04-89
		LU-A- 87331	26-10-89
		NL-A- 8802224	03-04-89
		SE-A- 8803125	12-03-89
		US-A- 4954349	04-09-90
GB-A- 1422193	21-01-76	FR-A- 2279414	20-02-76
		AU-B- 487061	08-01-76
		AU-A- 7080274	08-01-76
		BE-A- 817670	15-01-75

EPO FORM P0071